



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 251/2020 z dnia 28 września 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych,
leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu:
rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33)

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji á 25 mg/ml, fiolka á 4 ml, we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Pierwotne nowotwory tchawicy są bardzo rzadkie. Średniorocznie w Polsce rejestruje się około 31 zachorowań. Odsetek chorych z typem płaskonabłonkowym raka (SCC) wynosi około 54-64% przypadków. W badaniu epidemiologicznym Hararah 2019 opisano, że w Stanach Zjednoczonych wśród chorych z SCC tchawicy 5-letnie przeżycie całkowite (OS) wynosi 25% (N= 532). Zgodnie ze zleceniem pembrolizumab, w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem, ma zostać zastosowany u chorego z ustalonym rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego tchawicy (podtyp brodawkowaty), który w 2018 r. otrzymał radykalną radiochemioterapię na obszar klatki piersiowej i zajętych węzłów chłonnych nadobojczykowych. Obecnie nawrót węzłowy obustronnie we wnękach płuc, obejmujący węzły chłonne okna aortalno-płucnego, bez cech rozsiewu. Oznaczony z guza poziom ekspresji PD-L1 wynosi 3%. Ze względu na rozległość nawrotu oraz otrzymane leczenie miejscowe nie jest możliwa ponowna radioterapia ani leczenie chirurgiczne.

W opinii załączonej do zlecenia ekspert wskazuje, że ze względu na rzadkość choroby trudno jest zaproponować standard postępowania, a wnioskowaną technologię wybrano przez wzgląd na analogię do zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuca. W jego ocenie najbardziej uzasadnione jest postępowanie polegające na skojarzeniu chemioterapii oraz inhibitora punktu kontrolnego układu immunologicznego, np. pembrolizumabu. Proponowany schemat karboplatyna + paklitaksel w skojarzeniu z pembrolizumabem 200 mg



co 3 tygodnie, a po 4 cyklach leczenia kontynuacja w postaci pembrolizumabu 400 mg co 6 tygodni, jest zgodny z planem badania klinicznego Keynote-407.

Lek Keytruda w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami. Wskazania rejestracyjne leku obejmują także m.in. leczenie w monoterapii lub skojarzeniu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1).

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność kliniczną leku w ocenianym wskazaniu. Do analizy włączono natomiast publikację Maller 2019, stanowiącą opis przypadku 54-letniego pacjenta z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym tchawicy. Kilka lat wcześniej pacjent przeszedł lobektomię prawego płata górnego z powodu raka płaskonabłonkowego. Wykonana następnie biopsja z oskrzela wykazała ognisko SCC in situ i ciężką dysplazję. Pacjent był leczony terapią fotodynamiczną z porfimerem, terapią fotodynamiczną, kauteryzacją, a następnie napromienianiem wiązką zewnętrzną oraz krioterapią z wewnątrzoskrzelową koagulacją plazmą argonową. Zmiana stała się jednak oporna na dotychczasowe terapie. Wykonano biopsję potwierdzającą inwazyjny rak płaskonabłonkowy, ujawniono też ognisko hipermetaboliczne w pobliżu poziomu ostrogi tchawicy, sięgające do pnia głównego oskrzela, a także przerzuty kostne do prawej panewki i spojenia łonowego. Operacji nie uznano za wskazaną. Poziom ekspresji PD-L1 został oznaczony na 95%. Chory był leczony dożylnie 200 mg pembrolizumabu co 3 tygodnie. Pacjent dobrze tolerował terapię i nie odczuwał skutków ubocznych. Powtórzenie bronchofiberoskopii po około 3 miesiącach leczenia wykazało całkowitą odpowiedź guza, w tym całkowite ustąpienie zmiany obserwowanej wcześniej w okolicy środkowej tchawicy. Stwierdzono też pełną rozdzielczość wszystkich obszarów wcześniej hipermetabolicznych. Pacjent kontynuuje leczenie pembrolizumabem i nie doświadczył żadnych działań niepożądanych. Nie stwierdzono dowodów na nawrót po około 1 roku obserwacji.

Nie zidentyfikowano wytycznych dotyczących leczenia pierwotnych nowotworów tchawicy. Zaproponowany we wniosku schemat stanowi w świetle wytycznych NCCN 2020 opcję preferowaną leczenia NDRP w przypadku typu zaawansowanego lub przerzutowego SCC w początkowym leczeniu systemowym u chorych niemających przeciwwskazań do stosowania inhibitorów PD-1/PD-L1 (z ekspresją PD-L1 na poziomie $\geq 1-49\%$).

Bezpieczeństwo stosowania

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Keytruda w skojarzeniu z chemioterapią należą m.in. niedokrwistość, neutropenia, trombocytopenia, hipokaliemia, neuropatia obwodowa, biegunka, astenia i gorączka.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Keytruda. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Relacja ta została natomiast oceniona pozytywnie w odniesieniu do takich wskazań, jak płaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuc z przerzutami oraz nawrotowy rak płaskonabłonkowy głowy i szyi.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze zleceniem Ministerstwa Zdrowia koszt 3-miesięcznej terapii wynosi [REDACTED]).

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Liczebność populacji ze wskazaniem rak płaskonabłonkowy tchawicy oszacowano na 18 pacjentów rocznie. Jest to jednak wariant maksymalny, gdyż nieznanym jest odsetek pacjentów, którzy mogliby stosować terapię pembrolizumabem. Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii przez 3 miesiące wyniesie [REDACTED].

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Mając na względzie uwagę eksperta o analogii ocenianego wskazania do zaawansowanego raka płaskonabłonkowego płuca, ewentualnymi komparatorami mogą być durwalumab oraz skojarzenie niwolumabu i ipilimumabu.

Uwagi Rady

Uwzględniając charakterystykę pacjenta oraz przedstawione dane, w tym w zakresie rzadkiego występowania omawianej choroby, a także opinię eksperta i opis przypadku, Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, wnioskowanego leku u pacjentów z nawrotowym rakiem płaskonabłonkowym tchawicy z przerzutami, u których nie ma możliwości zastosowania radioterapii ani leczenia chirurgicznego.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.108.2020 „Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33)”.
Data ukończenia: 24 września 2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Merck Sharp & Dohme B.V.; AstraZeneca AB).

***Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Merck Sharp & Dohme B.V.; AstraZeneca AB) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*

***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Merck Sharp & Dohme B.V.; AstraZeneca AB).*